

dc_766_13

MTA Doktori Értekezés Tézisei

**A LÉGÚTI ÉS A SZÖVETI MECHANIKA
SZEPARÁLÁSÁNAK JELENTŐSÉGE A LÉGZŐRENDSZERI
ELVÁLTOZÁSOK VIZSGÁLATÁBAN**

Dr. Peták Ferenc



**Szegedi Tudományegyetem
ÁOK
Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet**

2013

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR	3
1.1 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE	3
1.2 ALACSONYFREKVENCIÁS KÉNYSZERÍTETT OSZCILLÁCIÓ	3
1.3 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZŐRENDSZERI MELLÉKHATÁSAI	4
1.4 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK	4
1.5 A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG ÉS ÁLLATKÍSÉRLETES MODELLJEI	5
1.6 A KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK ÉS A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KAPCSOLATA ..	5
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	6
2.1 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZÉSMECHANIKAI HATÁSAIT ÉRINTŐ CÉLOK	6
2.2 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOKAT ÉRINTŐ CÉLOK	6
2.3 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KÓRFOLYAMATAIRA IRÁNYULÓ CÉLOK	6
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	7
3.1 VIZSGÁLATI ALANYOK	7
3.2 KÍSÉRLETI ÁLLATOK ELŐKÉSZÍTÉSE	7
3.3 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK	8
3.4 KILÉGZÉSVÉGI TÜDŐTÉRFOGAT MÉRÉSE.....	9
3.5 EGYÉB VIZSGÁLATOK	9
4. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS	9
4.1 MÓDSZERTANI FEJLESZTÉSEK, VALIDÁLÁS.....	9
4.2 VÁLTOZÁSOK A LÉGÚTI ÉS SZÖVETI MECHANIKA ALAPÉRTÉKEIBEN	11
4.3 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK: LÉGZÉSMECHANIKAI KÖVETKEZMÉNYEK	14
4.4 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG: DETEKTÁLÁS ÉS MODELLEK	16
5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK	20
6. KUTATÁSAINK JELENTŐSÉGE, TÁVLATAI.....	21
7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK.....	22
8. SCIENTOMETRIAI PARAMÉTEREK.....	26
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	27

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AH	airway hyperreactivity (légúti túlérzékenység)	PHT	pulmonális hipertenzió
CPB	kardiopulmonális bypass	Ppa	pulmonális artériás nyomás
EELV	kilégzésvégi tüdőtérfogat	Ptr	trachea nyomás
ET-1	endothelin-1	Qp	pulmonális véráramlás
G	szöveti csillapítás tényezője	Raw	légúti ellenállás
H	szöveti rugalmasság tényezője	RL	teljes tüdőellenállás
Iaw	légúti inertansz	Rti	szöveti ellenállás
IgE	immunoglobulin-E	Rv	pulmonális érellenállás
iv	intravénás	V'	centrális légáramlás
MCh	metakolin	ZL	tüdő bemenő impedanciája
OVA	ovalbumin	Zrs	légzőrendszer bemenő impedanciája
Pc	pulmonális kapilláris vérnyomás	α -SMA	α -simaizom aktin

1. BEVEZETÉS ÉS HÁTTÉR

1.1 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE

Az egyes tüdőkompartmentek passzív mechanikai tulajdonságainak specifikus paraméterekkel történő pontos leírása kritikus jelentőségű az egészséges légzőrendszer működésének alaposabb megértéséhez, és a kóros állapotok patomechanizmusainak feltárásához. Korábbi légzésmechanikai vizsgálatok eredményei rámutattak, hogy a tüdő teljes viszkózus ellenállása (RL) két egymástól anatómiailag és funkcionálisan alapvetően elkülönülő komponensből tevődik össze: a légutak geometriáját tükröző áramlási ellenállásból (Raw) és a tüdőparenchyma belső energia-disszipációját reprezentáló szöveti ellenállásból (Rti). Az Rti jelentős részt képvisel RL-ben, így tüdőszövet rugalmasságát kifejező elasztikus paraméterek mellett annak csillapítása is fontos szerepet játszik a mechanikai tulajdonságainak pontos leírásában.

Korábbi mérési technikák Raw és Rti szeparálására az alveoláris nyomás közvetlen mérésén alapultak. E módszer alkalmazásával olyan alapvető fontosságú eredmények születtek, melyek az Raw és Rti alaphelyzetben mért megoszlására szolgáltatott adatokat. Ezen túl különböző intravénás (iv) vagy inhalációs úton bejuttatott konstriktor szerek tüdőszöveti mechanikát is érintő hatásai is tisztázásra kerültek. A korábbi technika fontos korlátját ugyanakkor az alveoláris nyomás heterogenitásán túl annak invazív jellege is jelentette, ami annak humán alkalmazását nem tette lehetővé.

1.2 ALACSONYFREKVENCIÁS KÉNYSZERÍTETT OSZCILLÁCIÓ

A tüdő (ZL) és a légzőrendszer (Zrs) bemenő impedanciája a spontán légzés tartományában karakterisztikus frekvenciafüggést mutat. A frekvenciafüggéshez a légúti és a légzőrendszeri szövetek különböző módon járulnak hozzá. Ezt kihasználva a szöveti és légúti mechanikai tulajdonságok partícionálására újabb lehetőséget kínál ZL és Zrs frekvenciatartománybeli modellezése, melyet Hantos Z. és munkacsoportja alapozott meg. A mérés nem kíván invazív beavatkozást, és átfogó képet nyújt a légúti és a légzőrendszeri szöveti mechanikáról. A módszer munkacsoportunk általi, idegen gázokkal történt validálását követően a légúti és légzőrendszeri szöveti mechanika vizsgálatok világszerte máig tartó, újabb lendületet kaptak mind állatkísérletes modellekben, mind klinikai környezetben.

1.3 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZŐRENDSZERI MELLÉKHATÁSAI

Számos beavatkozás vonhatja maga után a tüdő mechanikai állapotának megváltozását az aneszteziológiai és intenzív terápiás gyakorlatban. A leggyakoribb légzési problémát okozó a tüdő egészét érintő, vagy regionális bronchospazmus létrejöhet a felső légutak manipulálása során a *n.vagus* stimulálásával (pl. intubáció, bronchoszkópia, laringoszkópia). Korábbi eredmények rámutattak továbbá, hogy a tüdő konstriktor válasza kialakulhat endogén hisztamin felszabadító szerek beadása után (pl. izomrelaxánsok, antibiotikumok, nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek), vagy IgE-mediált immunreakció eredményeképp (pl. latex- vagy gyógyszerallergia).

A légzőrendszeri hatásukat illetően, az inhalációs anesztetikumok gyors és hatékony alternatívát jelentenek az aneszteziológiai beavatkozások során jelentkező bronchokonstrikció megelőzésére és/vagy oldására. Bár az ezt megalapozó korábbi munkák egységesek voltak annak megítélésében, hogy az inhalációs anesztetikumok csökkentik a tüdő globális ellenállását, a korábbi tanulmányok eredményei nem tették lehetővé az egységes kép kialakítását az inhalációs anesztetikumok pulmonális hatásairól. Ezért szükségesek voltak célzott és átfogó vizsgálatok e szerek légzésmechanikai következményeiről.

Az aneszteziológiai gyakorlatban használt izomrelaxánsok jól ismert hisztamin felszabadító mellékhatással rendelkeznek, ami konstriktor válaszok kialakulásának kockázatát jelenti, különösen erre érzékeny betegekben. A szerek légzésmechanikai következményeinek összevetése adekvát állatkísérletes modellekben fontos szerepet játszhat az optimális izomrelaxáns kiválasztásában érzékeny légutakkal rendelkező betegek aneszteziológiai és intenzív terápiás ellátásában. Erre vonatkozó szisztematikus, átfogó, receptor és szer-specifikus állatkísérletes vizsgálatokat kutatásainkat megelőzően ugyanakkor nem végeztek.

1.4 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCÖNHATÁSOK

A korábbi tanulmányok rámutattak, hogy a normálistól eltérő kisvérköri keringési paraméterek a légzésfunkció romlásához vezetnek. A jelenség magyarázatára szolgáló mechanizmusok tisztázása a vizsgálatokba bevont klinikai kórképek összetettsége és a módszertani különbségek miatt nem volt teljes.

A pulmonális kapilláris érrendszer elárasztása a légzésmechanikai romlásához vezet, bár e romlást okozó elsődleges okok magyarázatára ellentmondásos hipotézisek közöltek. A tüdőkapillárisok hipoperfúziójának légzésmechanikát rontó szerepére korábban csupán utalások történtek. Bár a jelenség szerepet játszhat a ventilációs-perfúziós egyenetlenségek csökkentésében, feltárására szisztematikus vizsgálatok kutatásaink előtt nem zajlottak.

1.5 A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG ÉS ÁLLATKÍSÉRLETES MODELLJEI

A légutak és légzőrendszeri szövetek passzív mechanikai tulajdonságának egzakt leírásán túl a légúti tónust szabályozó mechanizmusok ismerete ezért kritikus fontosságú olyan, egyre gyakoribb légzőrendszeri betegségek hátterének megértésében, mint az asztma vagy emfizéma, melyekben a légutak külső környezeti ingerekre fokozott összehúzódással válaszolnak. A kialakult légúti túlérzékenység (airway hyperreactivity: AH) ezen gyakori betegségek velejárója, amit klinikai gyakorlatban provokációs tesztekkel igazolnak.

Az AH állatkísérletes modelljeiben az allergén expozíció a leggyakrabban alkalmazott módszer a légutak szenzitizálásához. Allergénként legelterjedtebben az ovalbumin (OVA) vagy sertés orsóféregből (*ascaris suum*) származó antigén szolgálhat. Szenzitizálást követően az allergénnel szembeni ismételt kitettség IgE-mediált allergiás választ eredményez, ami kiváltja a i) hízósejtek degranulációjával bronchoaktív mediátorok (hisztamin, szerotonin, triptáz, stb.) endogén felszabadulását, ii) acetilkolin fokozott szekrécióját a kolinerg idegrendszer stimulálásával, valamint iii) szenzoros neuropeptidek (substance P, neurokininek, stb) fokozott felszabadulását. A héttérmechanizmusok feltárásával a korábbi állatkísérletes modellek alapvetően járultak hozzá az AH patofiziológiás hátterének megértéséhez; kutatásaink előtt adatokat azonban nem közöltek az AH és az ehhez kapcsolódó anafilaxiás tüdőválaszok légúti és szöveti mechanikai vonatkozásaira.

1.6 A KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSONHATÁSOK ÉS A LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KAPCSOLATA

A keringési eredetű, ún. *asztma kardiále* patogenezisében korábbi vizsgálatok a tüdőkapilláris és broncho-alveoláris hálózat mechanikai csatolásának jelentőségére mutattak rá. A potenciálisan érintett mechanizmusok egyenkénti szerepének tisztázását kutatásainkat megelőzően ugyanakkor nehezítette az *asztma kardiále* konzisztens állatkísérletes modelljeinek hiánya. Ebből fakadóan olyan fontos kérdések maradtak megválaszolatlanok, hogy vajon az emelkedett pulmonális véráramlás és/vagy a vérnyomás felelősek a keringési eredetű AH kialakulásáért. Ezen kívül nem kerültek tisztázásra a pulmonális érrendszeri és légúti remodelling következtében kialakult pulmonális hipertenzió (PHT) légzésmechanikai vonatkozásai pre- és posztkapilláris PHT vagy krónikus hipoxia hatására.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A több mint másfél évtizedet átölelő munkánk során kutatásainkat három nagyobb, tematikusan és módszertanilag is szorosan összefonódó témakör köré csoportosítva végeztük. E keretben végeztük kutatásainkat az aneszteziológiai beavatkozások, a kardiopulmonális kölcsönhatások és a légúti túlérzékenység területén.

2.1 ÁLTALÁNOS ANESZTÉZIA LÉGZÉSMECHANIKAI HATÁSAIT ÉRINTŐ CÉLOK

- i. Inhalációs anesztetikumok alkalmasságának összevetése indukált légúti és szöveti konstriktor-válaszok visszafordítására;
- ii. Izomrelaxánsok hatására felszabaduló endogén konstriktor mediátorok légúti és szöveti mechanikai válaszainak összehasonlítása annak tisztázására, hogy
 - ii.a. mely ágens használata a legalkalmasabb az AH kórképében, valamint hogy
 - ii.b. mely receptor típusok járulnak hozzá a tüdő válaszreakciójához;
- iii. Aneszteziológiai beavatkozások során gyakran megkívánt magas oxigén koncentráció légúti és tüdőszöveti mechanikát károsító hatásának vizsgálata.

2.2 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOKAT ÉRINTŐ CÉLOK

- i. Kisvérköri vérnyomás és véráramlás szerepének tisztázása a tüdő mechanikai állapotának megváltozásában és a külső ingerekre adott válaszaiban;
- ii. Fiziológiás pulmonális kapillaris nyomás jótékony, ún. „kipányvázó” szerepének igazolása a tüdőperiféria optimális architektúrájának fenntartásában;
- iii. *Asztma kardiále* kialakulásáért felelős mechanizmusok vizsgálata, mely során tisztáztuk a pre- és posztkapillaris PHT hatását a légúti és tüdőszöveti mechanikára;
- iv. kezelések összevetése a pulmonáris keringési eredetű AH enyhítésére,
- v. Kóros pulmonáris vérnyomás/véráramlás légzésmechanikai következményeinek vizsgálata szívfejlődési rendellenességgel született gyermekekben.

2.3 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG KÓRFOLYAMATAIRA IRÁNYULÓ CÉLOK

- i. Állatkísérletes modell kifejlesztése, mely az allergiás eredetű AH szisztematikus kiértékelését önkontrollos elrendezésben teszi lehetővé;
- ii. Allergén expozíciót követő légúti és tüdőszöveti konstriktív válaszok leírása, és azok hatékony kivédésének tanulmányozását;

- iii. PHT kezelésére sikerrel alkalmazott új stratégiák hatékonyságának összehasonlítását a kardiális asztmával együtt járó AH enyhítésére;
- iv. A 2010-es kolontári vörös iszap katasztrófát követő potenciális egészségkárosító hatások vonatkozásában annak légzőrendszeri hatásainak tisztázása állatkísérletes modellben;
- v. A légzésfunkciós mérési módszerek (spirometria, kényszerített oszcilláció) és paraméterek alkalmazásának összevetése AH detektálására asztmás gyermekekben.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1 VIZSGÁLATI ALANYOK

Kísérleti modelljeinkbe bevont állatainkat és mérési elrendezéseinket minden esetben az adott tudományos kérdés legadekvátabb megválaszolásának érdekében választottuk meg. Minden állatkísérletünket az illetékes Munkahelyi és Állami Állatkísérleti Etikai Bizottság jóváhagyásával végeztük.

Klinikai vizsgálataink alanyai elektív szívműtétre kerülő, vagy a Szegedi Tudományegyetem Gyermekgyógyászati Klinikájának Pulmonológiai szakrendelésén vizsgált gyermekek voltak. A méréseinket minden esetben az illetékes Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottság engedélyével, a szülők vagy törvények képviselőik írásos engedélyével végeztük.

3.2 KÍSÉRLETI ÁLLATOK ELŐKÉSZÍTÉSE

3.2.1 Kísérleti állatok allergén-szenzitizálása

A kísérleti állatok szenzitizálását OVA és alumínium hidroxid keverékének intraperitoneális beadásával kezdtük, amit naponkénti OVA inhalációja követett. Kísérleteinket az utolsó OVA aeroszolt követő napon végeztük.

3.2.2 Krónikus hipoxia és hiperoxia kezelések

A kóros pulmonális haemodinamikai változások légzésmechanikai következményeinek tanulmányozására krónikus hipoxiának (11% O₂ 3 héten át) kitett patkányokat vizsgáltunk. Az oxigén toxicitás légzőrendszeri mechanikai következményeit különböző időtartamú (24-60 óra) 100% oxigénnek kitett egerekben tanulmányoztuk.

3.2.3 Keringési eredetű AH létrehozása

Rossz bal kamra funkció, és a következményes krónikus posztkapilláris PHT állatkísérletes modelljében szívizom iszkémiát hoztunk létre a bal kamrai elülső leszálló artéria elzárásával patkányokban. Egy másik állatmodellben, mely elsősorban prekapilláris PHT kialakulását okozza, a pulmonális hemodinamikát a hasüregben sebészileg létrehozott aortocavalis sönttel manipuláltuk.

3.2.4 Izolált, perfundált tüdők előkészítése

Izolált, perfundált tüdőkön végzett vizsgálatainkban a pulmonális artériát és a bal pitvart megkanüláltuk. A szív-tüdő blokkot kimetszettük. A pulmonális artéria kanüljét egy, a tüdőhöz képest változtatható magasságú reservoirhoz csatlakoztattuk. A bal pitvari kanült egy átmeneti gyűjtőtartályba vezettük, melynek magassága szintén állítható volt. Folyamatosan monitorizáltuk a perfuzátum áramlási sebességét (Q_p), a pulmonális artériás (P_{pa}) és vénás vérnyomást (P_{la}) és a pulmonális kapilláris nyomást (P_c).

3.3 LÉGZÉSMECHANIKAI VIZSGÁLATOK

3.3.1 Mechanikai impedancia mérése nyulakban valamint altatott gyermekekben

Humán mérések és nagyobb kísérleti állatok (nyúl) esetén a centrális légáramlás (V') mérése pneumotachográffal megbízhatóan kivitelezhető. Ilyen esetekben a kisamplitúdójú, alacsonyfrekvenciás kényszerrezgéseket számítógépvezérelt hangszórós nyomásgenerátorral egy pneumotachográfon átvezetve hoztuk létre a tracheában. A Z_{rs} vagy Z_L spektrumokat a V' és a légutak bemenetén mért nyomás (P_{tr}) hányadosaként számítottuk ($Z[rs,L] = P_{tr}/V'$).

3.3.2 Mechanikai impedancia mérése spontán légző gyermekekben

Z_{rs} spektrumát spontán légző gyermekekben a közepes frekvenciatartományban (4-48 Hz) kereskedelmi forgalomban elérhető mérőberendezés (i2m, Chess Medica, Oostakker, Belgium) alkalmazásával határoztuk meg. A mérés során a gyermekek spontán légzésére szuperponált kisamplitúdós, álvéletlen, optimalizált gerjesztőjelet egy nyitott rendszerű hangszóró juttatta a szájrészebe.

3.3.3 Mechanikai impedancia mérése kisállatokban

A kísérleti protokolljainkba bevont egerek, patkányok, izolált patkánytüdők és tengeri malacok esetén is a fent leírtakhoz hasonló hangszóró által generált kisamplitúdójú,

álvéletlen, optimalizált, alacsonyfrekvenciás gerjesztőjelet alkalmaztuk. ZL-t és Zrs-t kisállatokban az ún. hullámcsöves módszerrel határozzuk meg. Ezeekben az esetekben az impedanciát a nyomásgenerátort és a tracheakanült összekötő hullámcső (polietilén katéter) két végén mért nyomások segítségével, a hullámcső terhelő impedanciájaként számítottuk.

3.3.4 Légúti és szöveti paraméterek szétválasztása modellillesztéssel

Zrs és ZL értékek kiértékelését olyan Hantos Z. és munkatársai által kidolgozott és később validált modellel végeztük, ami egy légúti és egy ún. *konstans-fázisú* szöveti kompartmentet tartalmazott:

$$Z[rs,L]=R_{aw}+j\omega I_{aw}+(G-jH)/\omega^{\alpha}$$

ahol R_{aw} és I_{aw} a légúti resistance és inertance, $j=\sqrt{-1}$ az imaginárius egység, ω a körfrekvencia, G a szöveti csillapítás (rezisztencia) és H a szöveti elastance együtthatója.

3.4 KILÉGZÉSVÉGI TÜDŐTÉRFOGAT MÉRÉSE

Kisméretű kísérleti állatok kilégzésvégi tüdőtérfogatát (EELV) teljes test pletizmográfiával, míg a nagyobb emlősök és gyermekek EELV értékeit gáz kimosási technikával határoztuk meg kén-hexafluoridot használva indikátorgázként.

3.5 EGYÉB VIZSGÁLATOK

A légzésfunkciós méréseken kívül az egyéb összefüggések vizsgálatára szövettani elemzéseket, a pulmonális hemodinamikai paraméterek meghatározását, plazma mediátor szintek mérését, valamint a bronchoalveoláris mosófolyadék elemzését végeztük.

4. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

4.1 MÓDSZERTANI FEJLESZTÉSEK, VALIDÁLÁS

4.1.1 Önkontrollos oszcillációs vizsgálatok, tüdő-mellkasfali hozzájárulás

Patkányokon végzett intakt mellkas melletti önkontrollos követéses mérések során pulmonális és mellkasfali mechanikai paraméterek is hetenként reprodukálhatók voltak. A frekvenciafüggetlen rezisztív és inertív paraméterekhez a tüdő hozzájárulása volt a meghatározó. A tüdő járult hozzá jobban a teljes légzőrendszer rugalmasságához, míg kisebb mértékben a szöveti rezisztív tulajdonságokhoz. Ezek az eredmények fontos adalékként szolgáltak későbbi mérések értelmezéséhez rámutatva arra, hogy a zárt mellkas mellett

meghatározott Raw és Iaw igen jó közelítéssel tekinthető légúti paraméternek, míg a teljes légzőrendszeri H-ban és különösen G-ben a mellkasfal hozzájárulása számottevő.

4.1.2 Modellparaméterek validálása: összevetés funkcionális képkotó módszerrel

Az oszcillációval kapott mechanikai paramétereket összevetettük funkcionális képkotással kapott légúti és ventilációs indexekkel MCh és OVA provokációkat követően és surfactant kimosás után nyulakban. Szignifikáns összefüggést találtunk a MCh-indukált Raw és a képkotással kapott légúti dimenziót kifejező index változásai között. A szöveti rugalmasságot kifejező oszcillációs H és képkotó eljárással meghatározott ventilált terület méretének változásában is hasonlóan szoros korrelációt találtunk. Eredményeink megerősítik a légutak bemenetén mért impedancia adatok modell alapú értelmezésének pontosságát, és a konstrikatív és/vagy restriktív állapotok felmérésének megbízhatóságát.

4.1.3 Szenzitizálási protokollok validálása

Allergénnek kitettség következtében kialakult AH konzisztens állatkísérletes modelljének kialakítása kritikus fontosságú volt a további protokollok sikeres végrehajtásában. Ezért módszertani tanulmányunkban különböző OVA-szenzitizálási protokollok hatását vizsgáltuk AH kialakulásában patkányokon. Azok az OVA szenzitizálási módszerek, ahol vagy nem szerepelt inhalációs OVA kitettség, vagy egyszeres OVA inhaláció történt, nem okoztak változást a tüdőválaszokban. A krónikus OVA aeroszol ugyanakkor szignifikáns növekedést váltott ki az MCh-függő Raw válaszokban. A bronchoalveoláris mosófolyadékából meghatározott teljes, eozinofil és neutrofil szám is összhangban volt ezekkel a mechanikai eredményekkel: mindhárom gyulladásos sejtszám értéke csak a negyedik csoport krónikus OVA inhalációjának kitett állataiban okozott szignifikáns emelkedést. Ezek megerősítik azoknak a korábbi közlemények eredményeit, ahol ismételt allergén inhalációját követően mutatták ki a gyulladást és a fokozott légúti érzékenységet. Eredményünk fontos módszertani adalékként szolgált azokhoz a vizsgálatainkhoz, ahol AH állatkísérletes modelljét allergén ismételt inhalációjával hoztuk létre.

4.1.4 Inhalációs anesztetikumok fizikai tulajdonságai: impedanciamérés érvényessége

Altatógázok alkalmazása esetén az intrapulmonális rezidens gázok fizikai tulajdonságainak megváltozása befolyásolhatja az áramlásmérés megbízhatóságát. Ilyen eredmények validálása érdekében módszertani tanulmányt végeztünk az aneszteziológiai gyakorlatban alkalmazott altató gázok sűrűségének és viszkozitásának meghatározására.

Eredményeink elsőként mutattak rá arra, hogy a klinikai koncentrációban alkalmazott altatógázok is befolyást gyakorolnak a gázkeverék viszkozitására és sűrűségére. Fontos kiemelni ugyanakkor azt a tényt, hogy a maximálisan ~4%-os hatások élettani szempontból leginkább önkontrollos vizsgálatokban nyerhetnek jelentőséget, ahol az egyes inhalációs anesztetikumok légzőrendszeri hatásai egy egyeden belül kerülnek összehasonlításra.

4.2 VÁLTOZÁSOK A LÉGÚTI ÉS SZÖVETI MECHANIKA ALAPÉRTÉKEIBEN

4.2.1 Exogén konstriktor agonista és allergén hatások

Az exogén konstriktor szerekkel egyezően, az allergén expozíció hatására létrejött válasz jellege az OVA-szenzitizált patkányokban is nagyban függött annak tüdőbe juttatásától. Intravénás úton bevitt OVA, MCh, hisztamin és szerotonin elsősorban Raw emelkedését okozta. Mivel a centrális légutak geometriája dominál ebben a mechanikai paraméterben, eredményeink az *iv* úton bevitt konstriktor szerek konduktív légutakat szűkítő hatására szolgáltatnak bizonyítékot. G emelkedése a légzőrendszeri szövetek belső sűrűlődségének növekedését tükrözi, amihez ugyanakkor a tüdőperiférián megnövekedett ventilációs heterogenitás nem szöveti eredetű hatása is hozzáadódhat

Aeroszolozott konstriktor agonista inhalációja hasonló mértékű Raw emelkedést okozott, ami a centrális konduktív légutak szűkületét tükrözi. G és H konzisztens emelkedései a tüdőszövetben bekövetkező valódi kontraktilis válasznak, vagy a jelentős ventilációs heterogenitással együtt járó működő tüdőterefogat csökkenésnek tulajdonítható.

4.2.2 Broncholitikumok hatásai

Intravénás MCh infúzióval létrehozott konstriktcióban, ahol a centrális légúti tónusfokozódással együtt járó perifériás ventilációs heterogenitások fokozódása dominál, a szalbutamol és az újabb, foszfodiészteráz-4 inhibíció alapuló új broncholitikus szer (Ro-20-1724) is hatékonyan csökkentette az emelkedett Raw és G értékeket. Ez az eredmény arra utal, hogy mindkét broncholitikum hasonló mértékben képes a konduktív légutakban jelentkező hörgőgörcs oldására, és a tüdőperiférián jelentkező inhomogenitások mérséklésére.

Aeroszolozott MCh inhalációjával létrehozott konstriktcióban a két bronchodilatátor szer hatása alapvető különbséget mutatott. Az ilyen körülmények közt MCh által létrehozott valódi tüdőszöveti kontraktilis válasszal együtt járó működő tüdőterefogat csökkenést a szalbutamol nem mérsékelte, míg az Ro-20-1724 a G és H emelkedéseket is szignifikánsan csökkentette. Ez az eredmény arra utal, hogy szalbutamol a tüdőperifériát elsődlegesen érintő

légzésmechanika romlást csupán korlátozottan képes ellensúlyozni. Ezzel szemben a foszfodiészteráz-4 inhibitor a tüdőperiférián is képes kedvező hatás kifejtésére. Ez létrejöhet a szöveti kontrakció mérséklésével, a ventilációs heterogenitások csökkentésével, és/vagy az elzáródott disztális tüdőrégiók újraindításának elősegítésével.

4.2.3 Anesztetikumok hatásai a légúti és szöveti mechanikára

4.2.3.1 Inhalációs anesztetikumok

Az MCh iv infúziójával létrehozott, főleg a centrális légúti szűkületét kiváltó hatást a klinikai gyakorlatban rutinszerűen alkalmazott altatógázok mindegyike hatékonyan visszafordította. A szignifikáns csökkenések Raw-ben a globális légúti átmérő növekedésére utal, míg a G emelkedések mérséklése mögött az altatógázok ventilációs heterogenitást csökkentő hatása állhat. Ez az eredmény a volatilis ágensek azon képességét mutatja, hogy a kolinerg muszkarin receptorok stimulációjával létrejött bronchokonstrikciót jelentős mértékben visszafordítják. Egészséges állatokban kapott eredményünket később megerősítettük szenzitizált állatmodellben is, tehát az altatógázok ezen kedvező hatása a krónikus légúti gyulladás és AH jelenlétében is egységesen fenn áll.

Saját, állatkísérletes körülmények közt és klinikai környezetben kapott eredményeink azonban a deszflurán a szenzitizált légutak irritációját kiváltó tulajdonságaira is rávilágítottak. A légúti irritáció és következményes légúti szűkület kissé megnövekedett incidenciája deszflurán alkalmazásakor túlérzékeny légutakkal rendelkező gyermekekben és felnőttekben is dokumentálásra került.

4.2.3.2 Légzésmechanikai változások izomrelaxánsok hatására

A légzőrendszerhez köthető, bronchospazmussal együtt járó perioperatív morbiditás leggyakoribb okaként a neuromuszkuláris blokkoló szerek adását követő anafilaxiás reakció jelentkezik. Vizsgálataink rámutattak a bronchokonstrikció mértékében jelentkező jelentős különbségekre az izomrelaxánsok között. A succinylcholine hozta létre a legerőteljesebb és leghosszabban fennálló bronchospazmust, a mivacurium mérsékeltebb hatást mutatott, míg a pipecuronium és atracurium csupán kis mértékben emelte Raw-t. Fontos, klinikai vonatkozásokkal rendelkező eredményünk az is, hogy allergénnel szenzitizált állatokban a tanulmányozott szerek erőteljesebb légúti válaszokat okoztak.

Az izomrelaxánsok eltérő mértékű bronchospazmust létrehozó tulajdonságainak hátterében azok hisztamin felszabadító és közvetlen kolinerg muszkarin receptorokat stimuláló potenciáljukban fennálló különbségek állhatnak. Eredményeink arra utalnak,

hogy a mivacurium hatásokat túlnyomó részben a hisztamin felszabadulás okozhatja. Ezzel szemben a succinylcholine elsősorban a muszkarin receptorokat stimulálálja. A szelektív M1, M2 és M3 muszkarin receptor blokkolókkal kapott adataink hasonlósága arra szolgáltatott bizonyítékot, hogy ebben a válaszban mindhárom receptor altípus részt vesz. Szenzitizált állatmodellben kapott eredményeink emellett az M1 receptorok aktivációját is kimutatták atracurium beadását követően.

4.2.4 Hiperoxia hatása a légzésmechanikai paraméterek alapértékeire

Magas oxigén koncentrációjú gázkeverék krónikus belégzése disszociált dinamikájú és ellentétes hatású változásokat okozott a légúti és szöveti mechanikai paraméterekben. Raw már 24 órával a 100% oxigén expozíció kezdete után szignifikáns csökkenést mutatott, ami később tovább fokozódott. Ennek magyarázatául az szolgálhat, hogy hiperoxia az EELV növekedéséhez vezet, amit egy, még közlés előtt álló vizsgálatunkban mi is igazoltunk. Ezzel együtt a hiperoxia a keringő katekolaminok szintjét is emelheti az expozíció alatt kialakult diszkomfort hatására, ami relaxáló hatást fejthetett ki a légúti simaizmokra.

A hiperoxia a szöveti paraméterekre 48 óráig nem gyakorolt jelentős hatást, míg 60 órányi expozíciót követően a szöveti viszkoelasztikus paraméterek meredek emelkedését tapasztaltuk. A megnövekedett EELV a légzőrendszeri szövetek túlfeszülését okozhatja, ami részben magyarázhatja eredményeinket. Ezzel együtt hiperoxia hatására kialakuló ödéma is hozzájárulhatott a szöveti mechanika rohamos romlásához. Végül a krónikus hiperventilláció következményeképp hipertrofizálódott bordaközi izmok merevedése is megjelenhetett a G és H emelkedésében, mivel méréseink a teljes légzőrendszeri mechanikát tükrözték.

Ezeket a változásokat kiváltó okok azonosítása is kutatásaink részét képezték, mely során duális endothelin-1 (ET-1) receptor antagonistával (tezosentan) kezeltük állatainkat. Ez hatékonyan kivédte a szöveti mechanikai paraméterekben megjelenő tüdőkárosodást hiperoxia expozíciót követően. Ez az ET-1-mediált mechanizmusok meghatározó szerepére utal oxigén toxicitás káros légzőrendszeri következményeiben.

4.2.5 Hipoxia hatása a légzésmechanikai paraméterek kontroll értékeire

Krónikus hipoxia légzőrendszeri hatásainak tisztázására munkacsoportunk végezte az első átfogó vizsgálatot, mely a működő tüdőtérfogat meghatározását kombinálta a légúti és szöveti mechanikai változásának mérésével. EELV emelkedését krónikusan fennálló alacsony belégt oxigén koncentráció is kiváltotta. Ez a hatás valószínűleg reflex mechanizmusoknak tulajdonítható, amivel a kísérleti állatok a hipoxiát a mellkasfali izmok aktivitásának

növelésével kompenzálhatták. Korábbi irodalmi adatok hiányában elsőként mutattuk ki az Raw csökkenését krónikus hipoxiát követően. Eredményeink szerint, mely az EELV-specifikus légúti ellenállás állandóságát mutatja, ez a csökkenés nem a légúti simaizom tónus csökkenéséből ered, hanem elsősorban az EELV növekedésének tulajdonítható.

Krónikus hipoxia hatására a szöveti paraméterek alapértékeiben szignifikáns változást nem találtunk. Ez arra utal, hogy szövettani metszetekben mutatkozó pulmonális vaszkuláris remodelling nem gyakorolt elég markáns hatást a légzőrendszeri globális rezisztív és elasztikus paraméterekre.

4.3 KARDIOPULMONÁLIS KÖLCSÖNHATÁSOK: LÉGZÉSMECHANIKAI KÖVETKEZMÉNYEK

4.3.1 Akut változások a pulmonális kapilláris vérnyomásban és véráramlásban

Kutatócsoportunk elsőként alkalmazott olyan *ex-vivo* kísérletes modellt, mely a kisvérköri nyomás és áramlásviszonyokat egymástól függetlenül manipulálva tisztázta a korábbi eredmények háttérében meghúzódó ellentmondást. Eredményeink rámutattak, hogy a Q_p széles tartományban történő változása állandó P_c mellett a légúti és a szöveti mechanika alapértékeit csupán kismértékben befolyásolja. Ellenben P_c befolyása a tüdő mechanikai paramétereire jóval erőteljesebb. A fiziológiás P_c értéket akár már kismértékben is meghaladó nyomás a légúti és szöveti mechanikát szisztematikusan rontja. Ennek háttérében az állhat, hogy a pulmonális kapillárisok megfeszülése a megemelkedett belső nyomásuk által a perifériás légutakat komprimálva azok szűkületét váltja ki. Ezen kívül ez a jelenség a tüdőszövetet is merevítve annak globális viszkoelasztikus paramétereit is rontja.

Eredményeink azt is hangsúlyozták, hogy a mechanikai paraméterek fiziológiás optimuma a P_{la} élettanilag normális tartományába esik. Ettől akár felfelé, akár lefelé való eltérés a tüdőszöveti mechanika romlását okozza.

A pulmonális hemodinamika akut változásainak jelentőségét a légúti és szöveti mechanika és az EELV alapértékeire klinikai környezetben végzett méréseink is igazolták. Ezzel magyarázható az, hogy magas P_{pa} -val együtt járó kongenitális viciumok sebészi korrekcióját követő P_{pa} normalizálódás azonnali Raw csökkenéshez vezetett gyermekekben.

4.3.2 Kapillárisok teltségének hatása

Izolált perfundált patkánytüdőkön kapott eredményeink azt mutatták, hogy míg a légúti paraméterek P_{tp} függése nem volt számottevő, addig a szöveti mechanikai paraméterek

Ptp függését a kapillárisok teltsége jelentősen befolyásolta. Alacsony Ptp mellett a G és a H is markánsan alacsonyabb értékeit mértük perfundált állapotban mint perfundálatlan tüdőkben. Szöveti vizsgálatunk azt tárták fel, hogy a perfúzió jelenléte nem csak az alveoláris geometriát normalizálta, hanem a szövetek belső struktúráját alkotó elasztin szálak rendeződésére is kedvező hatással volt.

A kardiopulmonális kölcsönhatások ezen új vonatkozásának egy eddig feltáratlan, ventilációs/perfúziós egyenetlenséget csökkentő mechanizmusban lehet jelentősége. Eredményeink azt mutatják, hogy a gyengén, vagy nem perfundálódó tüdőterületek impedanciája regionálisan megnő. Ez a magasabb lokális impedancia nehezíti a nem perfundált régiók ventilációját, ami által a légáramlás a jól perfundált tüdőrégiók felé terelődik. Ez az adaptációs mechanizmus olyan helyzetekben kaphat szerepet, ahol a pulmonális perfúzió regionális romlása történhet (pl. hipovolémia, pulmonális embólia vagy kardiopulmonális bypass [CPB]). Így a leírt jelenség a ventiláció/perfúzió eloszlás optimalizálásához járulhat hozzá.

4.3.3 Kardiopulmonális kölcsönhatások jelentősége klinikai környezetben

Altatott, lélegeztetett gyermekekben a mechanikai paraméterek szignifikáns romlását figyeltük meg CPB alatt az aortalefogás idején, amikor a kisvérkör perfúziója szünetel. Ezek teljes mértékben megegyeznek az előbb ismertetett állatkísérletes eredményeinkkel, és ennek megfelelően a kisvérkör pányvázó hatásának megszűnésével magyarázhatóak. A CPB végén történő azonnali javulás a légúti és szöveti mechanikai paraméterekben ennek a mechanikai kifesztő hatásnak az újbóli megjelenésével hozható összefüggésbe. Azaz az *ex vivo* állatkísérletes eredményeink extrapolációja erre a klinikai helyzetre azt mutatja, hogy pulmonális kapillárisok CPB utáni újbóli telítődése pányvázó hatást gyakorol az alveoláris architektúrára, ami normalizálja a légúti és szöveti mechanika értékeit.

4.3.4 Tüdőinfláció pozitív intrapulmonális és negatív extrapleurális nyomással

Elsőként mutattuk ki, hogy a légúti átmérő, és a tüdőszövetek csillapítását és rugalmasságát jellemző mechanikai tulajdonságok a légzés közben bejárt térfogat tartományában csak a Ptp abszolút értékétől függ, annak előjelétől (pozitív alveoláris vagy negatív extrapleurális) pedig független.

A mechanikai változásokkal ellentétben a pulmonális érrendszerben bekövetkező változások pozitív vagy negatív nyomással végzett tüdőfelfújások során alapvető különbséget mutattak. A pulmonális érellenállás (R_v) monoton emelkedését találtuk pozitív nyomású

felfújási manőverek alatt, ami az intra-alveoláris kapillárisok kompressziójának tulajdonítható. A negatív „tüdő-körüli” nyomással történő felfújási manőver ezzel szemben R_v enyhe, de szisztematikus csökkenését okozta. Az R_v csökkenések hátterében álló mechanizmusként az feltételezhető, hogy a negatív extra-alveoláris nyomás az alveolusfalat behálózó kapillárisokra radiális irányú erővel hat, ami azok keresztmetszetét növeli.

4.4 LÉGÚTI TÚLÉRZÉKENYSÉG: DETEKTÁLÁS ÉS MODELLEK

4.4.1 Allergén expozíciót követő AH

A krónikus OVA inhalációval létrehozott AH modellek közös jellegzetessége, hogy az alapvonali légúti és szöveti mechanikai paramétereket nem befolyásolták, csupán azok külső ingerekre történő válaszait emelték. Ez olyan enyhe-közepes asztma klinikai kórképének felel meg, ahol a krónikus légúti gyulladás a légzésfunkciós paraméterek alapértékeit még nem érinti, a légutak csupán a kontraktilis agonistákkal végzett provokációra reagálnak nagyobb mértékű összehúzóódással és záródással. Ez a jelenség az R_{aw} dózishatás görbéjének felfelé tolódását eredményezi és a légúti simaizom kontrakciójának sebességét is jelentősebb megnöveli. A légutak fokozott kontrakciója a tüdőperiféria ventilációs heterogenitását is növeli, ami G megnövekedett válaszait magyarázza.

4.4.2 Akut keringési változások szerepe AH-ban

Kísérleteink izolált, perfundált patkánytüdőkön ahhoz az új eredményhez vezettek, hogy Q_p emelése AH kialakulásához vezet. A megnövekedett Q_p hatására létrejött AH mértéke egyenes arányban volt a kapilláris töltőnyomással: csupán enyhe AH mutatkozott P_c alacsony (5 Hgmm) és fiziológiás (10 Hgmm) mértékénél, míg magas P_c esetén markáns AH jelenléte mutatkozott. A Q_p akut emelkedését követő AH kialakulásáért felelős háttérmechanizmusok tisztázásában eredményeink arra utalnak, hogy ezt a frissen bevont régiók kapilláris hálózatának toborzását (recruitment) okozhatja, amit a csökkent R_v is igazol. Az újonnan bevont receptorok MCh általi elérése fokozhatja a válasz mértékét, ezzel kiváltva az AH jelenségét. E mechanizmus jelenlétét valószínűsíti az a megfigyelés is, hogy az AH nem alakult ki alacsony P_c mellett.

4.4.3 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: posztkapilláris PHT

Rossz bal kamrai funkció szignifikáns emelkedést okozott a nem specifikus konstriktor szer adását követő légúti válaszokban. Kísérleteink, melyeket első ízben,

ellenőrzött körülmények között végeztünk, nem csak megerősítik AH jelenlétét bal szívfél elégtelenségben, hanem arra is rávilágítanak, hogy a légutak fokozott válaszkészsége a kolinerg mechanizmusoktól függetlenül is kialakul.

Az így jelen lévő AH pathomechanizmusának tisztázására végzett szövettani vizsgálataink arra utalnak, hogy a légutak fala megvastagodott, amihez az α -simaizom aktint (α -SMA) expresszáló sejtek proliferációja társult. Ezek a szövettani elváltozások korábbi eredményekkel egybehangzóan a tüdő strukturális átalakulását mutatják, mely során a tüdőben megtalálható fibroblastok kontraktilis myofibroblastokká alakulnak át. Következésképpen megállapíthatjuk, hogy rossz bal kamrai funkció tartós jelenlétében kialakult tüdőpángás során AH kialakulásában az α -SMA-t termelő sejtek fokozott expressziója bír meghatározó jelentőséggel.

4.4.4 AH prevenciója posztkapilláris PHT-ben

Különböző kezelési stratégiák léteznek a rossz bal kamrai funkció javítására, amik a perctérfogat növelésével és a szisztémás érellenállás csökkentésével fejtik ki hatásukat. A kezelések hatása ugyanakkor nem volt ismert a bal szívfél elégtelenség légzőrendszeri káros következményeire. Vizsgálatainkban mind a vízajtóval kiegészített renin-angiotenzin gátlás mind a kalcium csatorna blokkolók alkalmazása meggátolta az AH kialakulását.

A két kezelési stratégia hasonló, kedvező légzőrendszeri hatásai közt eltérő mechanizmusok húzódnak meg. A diltiazem, mint kalcium csatorna blokkoló, kedvező légzőrendszeri hatása hátterében a Ca^{2+} ion simaizomsejtbe beáramlásának csökkenése állhat. Mivel a Ca^{2+} nélkülözhetetlen a légúti simaizom sejt kontraktilis aktivitásában, az AH prevenciójának hátterében is ez a mechanizmus valószínűsíthető. Az enalapril ezzel szemben a rossz bal kamrai funkció következtében stimulálódott renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlásával érte el az AH csökkentő hatását. Ez a csökkent perctérfogat következtében aktiválódva okoz folyadékretenciót, ezzel növelve a bal kamra előterhelését (preload). Enalapril és vízajtó kombinált alkalmazása ezt a mechanizmust gátolja, ami által optimalizálja a bal kamra előterhelését és következtésképp csökkenti a pulmonális vénás nyomást. Ennek a gátló mechanizmusnak a jelenlétét a diasztolés Ppa értékekben észlelt csökkenő tendencia is alátámasztja.

4.4.5 Krónikus keringési változások szerepe AH-ban: prekapilláris PHT

Az előbbiekhöz hasonlóan krónikus prekapilláris PHT is AH kialakulását eredményezte. Az AH kialakulásáért felelős mechanizmusok azonosítására a funkcionális

vizsgálatokon túl szövettani elemzéseket ezekben a kísérletekben is végeztünk. Az előbbi, posztkapilláris PHT jelenlétében kapott eredményekkel ellentétében, a prekapilláris PHT nem vezetett az α -SMA-t expresszáló sejtek proliferációjához. Ez a fundamentális különbség a pre- és posztkapilláris PHT légzőrendszeri hatásai között azzal magyarázható, hogy az előbbinél a megnövekedett véráramlás önmagában képes az AH kialakulására, amit a korábban taglalt izolált tüdőn végzett kísérleteink eredményei is igazolnak. Az ott tárgyalt mechanizmusok jelenléte ezen *in vivo* kísérletekben is valószínűsíthető; így ebben az esetben is a pulmonális érrendszer és bronchoalveoláris hálózat közvetlen mechanikai kölcsönhatása és az emelkedett Qp hatására fellépő kapilláris toborzás állhatnak az AH hátterében.

4.4.6 AH prevenciója prekapilláris PHT-ben

Mivel a PHT mögött relaxációs-kontrakciós faktorok egyensúlyának zavara áll, ennek kezelésére a vazokonstriktív proliferatív és vazorelaxációs antiproliferatív mediátorok egyensúlyának visszaállítása kínál lehetőséget.

Az általunk alkalmazott iloprost egy prosztaciklin analóg, mely a ciklikus adenosin monofoszfát aktivációjával fejti ki pulmonális vazodilatációs hatását. Ez a mechanizmus valószínűsíthető a légutak tónusára kifejtett relaxációs potenciálja mögött is, mely teljes mértékben egybecseng saját korábbi tanulmányunk eredményeivel és korábbi közlésekkel.

Az NO-ET-1 relaxációs-konstriktor mediátorok megbomlott egyensúlya is szerepet játszhat a PHT pathomechanizmusában. Mivel nitrogén monoxid erőteljes bronchodilatációs és bronchokonstriktor válaszokat csökkentő tulajdonságát is közölték, a szildenafil AH-t gátló hatása prekapilláris PHT-ben is ennek a hatásnak tulajdonítható. A komplementer konstriktor mechanizmus gátlásával kimutattuk, hogy az ET-1 receptor altípusok blokkolása egységesen járulnak hozzá a légúti simaizom tónus csökkentéséhez.

A vasoactive intestinal peptide az AH kialakulását ellenben teljes mértékben kivédte, aminek hátterében a peptid saját és más kutatócsoportok által kimutatott bronchodilatációt kiváltó képessége valószínűsíthető.

4.4.7 Krónikus hipoxia szerepe AH kialakulásában

A krónikus hipoxiát követő AH jelentkezett annak ellenére is, hogy az emelkedő EELV önmagában a légúti válaszok csökkenéséhez vezet. Ez arra utal, hogy az emelkedett EELV ellensúlyozza a fokozott légúti simaizom tónust MCh alacsony dózisainál (<6 $\mu\text{g/kg/min}$), míg a markáns konstriktor stimulus MCh magas dózisánál az ellentétes EELV hatást legyőzi. A légzésmechanikai és tüdőmechanikai paraméterek szimultán mérése ez

alapján a két ellentétes hatásnak különböző mértékű manifesztációját jelzi különböző jellegű és mértékű provokációs hatásoknál. Így az AH hiánya korábbi közleményekben a légúti simaizmokra kifejtett kismértékű kontraktilis inger jelenlétére vezethető vissza, amit az emelkedett EELV képes volt ellensúlyozni. Eredményeink következőképp az irodalmi adatokban fellelhető ellentmondás egy lehetséges magyarázatára is rávilágíthatnak.

4.4.8 AH kialakulása szálló vörös iszap por belégzésére

Azokkal a korábbi közleményekkel egyezően, ahol asztma-szerű tünetek kifejlődését igazolták szilárd mikro- és nanopartikulumok belégzését követően, a vörös iszap belégtett pora is légúti gyulladást okozott, ami AH kialakulásával is együtt járt. A légúti epitéliumon megtapadt szilárd belégtett partikulumok makrofágok általi fagocitózisa gyulladáshoz mediátorok felszabadulásával járhatott együtt. Az így kialakult, már pár órával az inhalációt követően megjelenő tüdőkárosodás mértéke nagyban függ és a részecskemérettől. Az ultrafinom nanorészecskék (<50 nm) a legártalmasabbak ilyen szempontból. Mivel a részecske méret eloszlásra vonatkozó méréseink szerint a vörös iszap por részecskéinek jelentős része ebbe a tartományba esik, ennek a mechanizmusnak a fennállása valószínűsíthető. Korábbi eredmények azt jelzik, hogy ilyen jellegű por hosszabb távú expozícióját követően ez a folyamat olyan krónikus tüdőbetegségek progressziójához is hozzájárulhat, mint az asztma, emfizéma, bronchiolitis vagy fibrózis. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy ezek a potenciális tüdőkárosító hatások hasonló mértékben jelen vannak utcai porra is. Eredményeink tehát arra utalnak, hogy a vörös iszap por hasonló koncentrációban való belégzése ehhez képest legfeljebb mérsékelt egészségügyi kockázatot jelent egészséges légzőrendszerű egyedekben.

4.4.9 AH detektálása gyermekekben

Asztmás gyermekekben kapott eredményeink rámutattak az oszcillometriás paraméterek spirometriás adatokkal legalább egyező érzékenységre légúti szűkület kimutatására MCh és hisztamin növekvő dózisú inhalációját követően. A spirometriás mérések a rutin légzésfunkciós laboratóriumok standard módszere a gyermekkori AH kimutatására bronchoprovokációs teszteket követően. Mivel a spirometriával ellentétében az oszcillációs technika nem igényel speciális légzési manővereket, így a légzésfunkciós mérés már fiatalabb korban is elvégezhető (akár 2-3 éves kortól). Az oszcillometriás mérések hasonló érzékenysége tehát lehetőséget kínálhat az asztma minél fiatalabb korban történő

diagnózisára. Ennek a világméretű krónikus betegség korai diagnózisában, és ebből fakadóan a hatékony terápia minél fiatalabb életkorban történő megkezdésében lehet jelentősége.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK

- Allergén *iv* adása a perifériás kislégutak heterogén konstrikióját okozza a metakolin, hisztamin vagy szerotonin centrálisabb hatásaival szemben. A tüdőperiféria érintettségét a szerek aeroszolos bevitele fokozza, a kiváltó mechanizmus jellegétől függetlenül.
- Az izomrelaxánsok eltérő mértékű bronchokonstrikiót okozó mellékhatásának hátterében azok hisztamin felszabadító és muszkarin receptorokat stimuláló potenciáljukban fennálló különbségek állnak. Eredményeink a mivacurium hisztamin felszabadításának, míg a succinylcholine muszkarin receptor stimuláló potenciáljának dominanciáját jelzik. Az atracurium és a pipecuronium csupán kismértékű bronchospasztikus mellékhatása ezen szerek preferenciáját jelzi hörgőgörcs megnövekedett kockázatában.
- Az inhalációs anesztetikumok légúti simaizom tónust csökkentő tulajdonságai bronchodilatációban és ventilációs heterogenitás mérséklésében manifesztálódnak. Egészséges tüdőben a halotán, az izoflurán, a szevoflurán és a deszflurán a konstrikiós állapot megelőzésében hatékonyabbak, mint azok visszafordításában. Szenzitizált légutakban a deszflurán a bronchiális tónus fokozódását is kiválthatja.
- A tüdőben krónikusan jelen levő oxigén többlet (hiperoxia) vagy hiány (hipoxia) az Raw hasonló mértékű csökkenését okozza, ami az EELV emelkedésének tulajdonítható, és légúti túlérzékenység kialakulásához vezet. A két kórkép különbözik abban, hogy az ET-1-mediált tüdőszöveti mechanika romlása hiperoxiát követően erőteljesebb.
- Kardiopulmonális kölcsönhatásokban a légzésmechanikai paramétereket a pulmonális kapilláris nyomást meghatározó pulmonális vénás teltség befolyásolja. A légutak fokozott válaszreakciójáért ugyanakkor a megnövekedett véráramlás felelős.
- A tüdőkapillárisok teltségének alveoláris architektúrát fenntartó, az alveolusokat kipányvázó szerepe részt vesz a ventilációs-perfúziós egyenetlenség minimalizálásában, a regionális ventiláció jól perfundált területek felé történő redirekciójával.
- A pre- és posztkapilláris PHT közös vonása azok AH-t okozó hatása. Előbbi a szövettani elváltozások hiányában a tüdő keringési és ventilációs rendszereinek szoros kölcsönhatásában beálló zavarnak tulajdonítható. Utóbbiért a pulmonális érrendszer remodellingje a felelős. A pulmonális érrendszer ellentétes hatású mediátorainak kiegyensúlyozása a keringési eredetű légúti hiperreaktivitás csökkenését okozza.

- A vörös iszap por inhalációja légúti túlérzékenység kialakulásához vezethet. Mivel ezt rövid idő alatt, a helyszínen mért szálló por koncentráció többszörösével értük el, így az állatkísérletes modellben kapott adataink azt jelzik, hogy a vörös iszap por belélegzése rövidtávon nem jelent nagyobb kockázatot a hasonló koncentrációjú városi pornál.
- A kényszerített oszcilláció alkalmas a légúti hiperreaktivitás igazolására asztmás gyermekekben. Ez érzékenyebb mérési módszernek bizonyult a spirometriánál a légúti obstrukció kimutatására, ami a technika klinikai diagnosztikában alkalmazhatóságát vetíti elő. Alacsony kooperáció igénye miatt elérhetővé válhat vele a spirometriával eddig nehezen vizsgálható, iskoláskor előtti korosztály.

6. KUTATÁSAINK JELENTŐSÉGE, TÁVLATAI

Állatkísérletes eredményeink jelentős része klinikai környezetben tapasztalt jelenségekkel egybecsengve, azok magyarázatául szolgáltatottak tudományos alapot. A légúti és szöveti mechanika alapértékeinek meghatározása kiegészítve ezek provokációs tesztekre adott válaszaival, pulmonális hemodinamikai eredményekkel, valamint a tüdő morfológiai elváltozásival új alap életjelenségekbe való mélyebb betekintést tettek lehetővé, és ezáltal új mechanizmusok leírásának alapját szolgálják.

Kutatásaink kiterjesztéseként jövőbeni terveink közt szerepel a légúti túlérzékenység állatkísérletes modelljeinek továbbfejlesztése, amelyek az allergiás eredetű pulmonális kórképek jobb modellezéséhez és hátterének mélyebb megértéséhez járulhatnak hozzá. Ebben rekombináns tisztított fehérjék allergénként történő bevitelével végrehajtott szenzitizáció kifejlesztése, és pollen vagy por atka környezeti kitettség játszhat szerepet.

További terveink közt szerepel az „ideg-immun” interakciók szerepének tisztázása a légzésfunkció romlásában allergén expozíciót követően. Fontos megvilágítani a váguszmédiált paraszimpatikus és a nem-adrenerg, nem-kolinerg idegrendszerhez köthető mechanizmusok szerepét a légúti túlérzékenységben. Ennek jelentősége annak az új szemléletnek az elmélyítésében és légút-szövet specifikus kiterjesztésében van, hogy az allergiás eredetű légzésfunkció romlás hátterében neurogén gyulladás játszhat kulcsszerepet.

A kardiopulmonális kölcsönhatásokra irányuló kutatásaink kiterjesztéseként az *in vivo* embólia modellek vizsgálatát tervezzük. Adaptálásukkal közvetlen bizonyítékkal szolgálhatunk a tüdő kapilláris perfúziójának hiányában létrejövő lokális ventilációs és keringési redisztribúció jelentőségéről, ami fontos szerepet játszhat a ventilációs-perfúziós egyenetlenségek csökkentésében.

7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁT KÉPZŐ KÖZLEMÉNYEK

1. **Petak F**, Hall G L, Sly P D. Repeated measurements of airway and parenchymal mechanics in rats by using low-frequency oscillations. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 84: 1680-1686. (1998)
IF: 2.122
2. Hall G L, **Petak F**, Mcmenamin C, Sly P D. The route of antigen delivery determines the airway and lung tissue mechanical responses in allergic rats. CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY 29: 562-568. (1999)
IF: 2.702
3. **Petak F**, Wale J L, Sly P D. Effects of salbutamol and Ro-20-1724 on airway and parenchymal mechanics in rats. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 87: 1373-1380. (1999)
IF: 2.081
4. Habre W, **Petak F**, Sly P D, Hantos Z, Morel D R. Protective effects of volatile agents against methacholine-induced bronchoconstriction in rats. ANESTHESIOLOGY 94: 348-353. (2001)
IF: 3.381
5. Habre W, Asztalos T, Sly P D, **Petak F**. Viscosity and density of common anaesthetic gases: implications for flow measurements. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 87: 602-607. (2001)
IF: 2.205
6. **Petak F**, Habre W, Donati Y R, Hantos Z, Barazzone Argiroffo C. Hyperoxia-induced changes in mouse lung mechanics: forced oscillations vs. barometric plethysmography. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 90: 2221-2230. (2001)
IF: 2.581
7. Habre W, Babik B, Chalier M, **Petak F**. Role of endogenous histamine in altered lung mechanics in rabbits. ANESTHESIOLOGY 96: 409-415. (2002)
IF: 3.470
8. **Petak F**, Habre W, Hantos Z, Sly P D, Morel D R. Effects of pulmonary vascular pressures and flow on airway and parenchymal mechanics in isolated rat lungs. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 92: 169-178. (2002)
IF: 2.720

9. Habre W, Schutz N, Pellegrini M, Beghetti M, Sly P D, Hantos Z, **Peták F**. Preoperative pulmonary hemodynamics determines changes in airway and tissue mechanics following surgical repair of congenital heart diseases. PEDIATRIC PULMONOLOGY 38: 470-476. (2004)
IF: 1.662
10. **Peták F**, Babik B, Hantos Z, Morel D R, Pache J C, Biton C, Suki B, Habre W. Impact of microvascular circulation on peripheral lung stability. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY 287: L879-L889. (2004)
IF: 4.051
11. Schutz N, **Peták F**, Barazzone Argiroffo C, Fontao F, Habre W. Effects of volatile anaesthetic agents on enhanced airway tone in sensitized guinea pigs. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 92: 254-260. (2004)
IF: 2.469
12. Habre W, Scalfaro P, Schutz N, Stucki P, **Peták F**. Measuring end-expiratory lung volume and pulmonary mechanics to detect early lung function impairment in rabbits. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 152:(1) 72-82. (2006)
IF: 2.049
13. Habre W, **Peták F**, Ruchonnet-Metrailier I, Donati Y, Tolsa J-F, Lele E, Albu G, Beghetti M, Barazzone-Argiroffo C. The role of endothelin-1 in hyperoxia-induced lung injury in mice. RESPIRATORY RESEARCH 7: p. Art. No. 45. (2006)
IF: 2.335
14. Lele E, **Peták F**, Fontao F, Morel DR, Habre W. Protective effects of volatile agents against acetylcholine-induced bronchoconstriction in isolated perfused rat lungs. ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA 50: 1145-1151. (2006)
IF: 1.863
15. Novak Z, **Peták F**, Banfi A, Toth Szuki V, Barati L, Kosa L, Bari F, Szekely E. An improved technique for repeated bronchoalveolar lavage and lung mechanics measurements in individual rats. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 154:(3) 467-477. (2006)
IF: 2.049
16. **Peták F**, Hantos Z, Adamicza Á, Gality H, Habre W. Development of bronchoconstriction following administration of muscle relaxants in rabbits with normal or hyperreactive airways. ANESTHESIA AND ANALGESIA 103:(1) 103-109. (2006)
IF: 2.131

17. Albu G, Habre W, Fontao F, Morel DR, **Peták F**. The contribution of the pulmonary microvascular pressure in the maintenance of an open lung during mechanical ventilation. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 157: 262-269. (2007)
IF: 2.202
18. von Ungern-Sternberg BS, **Peták F**, Saudan S, Pellegrini M, Erb TO, Habre W. Effect of cardiopulmonary bypass and aortic clamping on functional residual capacity and ventilation distribution in children. JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY 134: 1193-1198. (2007)
IF: 3.354
19. Albu G, **Peták F**, Fontao F, Biton C, Pache JC, Habre W. Mechanisms of airway hyper-responsiveness after coronary ischemia. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 162: 176-183. (2008)
IF: 2.035
20. Habre W, Adamicza Á, Lele E, Novák T, Sly PD, **Peták F**. Involvement of histaminic and muscarinic receptors in the bronchoconstriction induced by myorelaxant administration in sensitized rabbits. ANESTHESIA AND ANALGESIA 107: 1899-1906. (2008)
IF: 2.590
21. von Ungern-Sternberg BS, Saudan S, **Peták F**, Hantos Z, Habre W. Desflurane but not sevoflurane impairs airway and respiratory tissue mechanics in children with susceptible airways. ANESTHESIOLOGY 108: 216-224. (2008)
IF: 5.124
22. Bayat S, Strengell S, Porra L, Janosi TZ, **Peták F**, Suhonen H, Suortti P, Hantos Z, Sovijärvi AR, Habre W. Methacholine and Ovalbumin Challenges Assessed by Forced Oscillations and Synchrotron Lung Imaging. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 180:(4) 296-303. (2009)
IF: 10.689
23. **Peták F**, Janosi TZ, Myers C, Fontao F, Habre W. Impact of elevated pulmonary blood flow and capillary pressure on lung responsiveness. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 107(3): 780-786. (2009)
IF: 3.732
24. **Peták F**, Albu G, Lele E, Hantos Z, Morel DR, Fontao F, Habre W. Lung mechanical and vascular changes during positive- and negative-pressure lung inflations: importance of reference pressures in the pulmonary vasculature. JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 106: 935-942. (2009)
IF: 3.732

25. Habre W, Janosi TZ, Fontao F, Myers C, Albu G, Pache JC, **Petak F**. Mechanisms for lung function impairment and airway hyperresponsiveness following chronic hypoxia in rats. AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY 298:(4) L607-L614. (2010)
IF: 4.137
26. **Petak F**, Banfi A, Toth-Szuki V, Barati L, Bari F, Szekely E, Novak Z. Airway responsiveness and bronchoalveolar lavage fluid profiling in individual rats: Effects of different ovalbumin exposures. RESPIRATORY PHYSIOLOGY AND NEUROBIOLOGY 170:(1) 76-82. (2010)
IF: 2.382
27. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Regli A, Pache JC, Fontao F, Jánosi TZ, Beghetti M, **Peták F**. Precapillary pulmonary hypertension leads to reversible bronchial hyperreactivity in rats. EXPERIMENTAL LUNG RESEARCH 36:(3) 129-139. (2010)
IF: 1.069
28. Czovek D, Novak Z, **Petak F**. The forced oscillation technique as a novel approach to detect airway hyperreactivity in children ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 97(4): 432-433. (2010)
29. Habre W, Albu G, Janosi TZ, Fontao F, von Ungern-Sternberg BS, Beghetti M, **Petak F**. Prevention of bronchial hyperreactivity in a rat model of precapillary pulmonary hypertension. RESPIRATORY RESEARCH 12: Paper 58. (2011)
IF: 3.360
30. Czovek D, Novak Z, Somlai C, Asztalos T, Tiszlavicz L, Bozoki Z, Ajtai T, Utry N, Filep A, Bari F, **Petak F**. Respiratory consequences of red sludge dust inhalation in rats. TOXICOLOGY LETTERS 209:(2) 113-120. (2012)
IF: 3.230
31. **Petak F**, Albu G, Lele E, Beghetti M, Habre W. Prevention of airway hyperresponsiveness induced by left ventricular dysfunction in rats. RESPIRATORY RESEARCH 13: 114. (2012)
IF: 3.360
32. **Petak F**, Czovek D, Novak Z. Spirometry and forced oscillations in the detection of airway hyperreactivity in asthmatic children. PEDIATRIC PULMONOLOGY 47(10): 956-965. (2012)
IF: 2.533
33. Habre W, **Petak F**. Anaesthesia management of patients with airway susceptibilities: what have we learnt from animal models? EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY 30:(9) 519-528. (2013)
IF: 2.792

8. SCIENTOMETRIAI PARAMÉTEREK

Peták Ferenc tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2013.10.30.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	78	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	77	930	1519
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	1	0	0
rövid közlemény	---	0	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	1	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	79	---	930	1519

V. További tudományos művek	2	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	0	0	0
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	2	---	6	8
--------------------------------------------	---	-----	---	---

Összesített impakt faktor⁴	250,8	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	936	1527
Hirsch index¹	21	---	---	---

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatások nem jöhettek volna létre a különböző tudományágak legkiválóbb képviselőinek nélkülözhetetlen hozzájárulása nélkül, akiknek ezúton is szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni.

Megkülönböztetett köszönettel tartozom Prof. Dr. Hantos Zoltánnak, akinek az irányítása alatt kezdhettem meg és hosszú ideig végezhettem kutatómunkámat.

Külön köszönetem szeretném kifejezni Prof. Dr. Walid Habre-nak a pályafutásomat alapvetően meghatározó nemzetközi tudományos együttműködésért és a barátságáért.

Köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Bari Ferencnek, aki intézetvezetőjeként immáron ötödik éve biztosítja a kutatásaimhoz szükséges feltételeket és támogatja munkacsoportomat.

Ezúton is szeretnék köszönet mondani Dr. Babik Barnának a kutatásaim klinikai vonatkozásaiban nyújtott elengedhetetlen szakmai és baráti segítségéért. A klinikai kutatásokban és azok állatkísérletes modelljeiben nyújtott segítségéért Prof. Dr. Novák Zoltánnak tartozom köszönettel.

Pályafutásomban meghatározó szereppel bíró tanulmányútjaim megvalósulásáért Peter D. Sly (Perth, Ausztrália) és Suki Béla (Boston, USA) professzor uraknak tartozom köszönettel.

Köszönettel tartozom volt és jelenlegi munkatársaimnak, Dr. Adamicza Ágnesnek, Dr. Asztalos Tibornak, Dr. Boda Krisztinának, Prof. Dr. Csendes Tibornak, Dr. Daróczi Bálintnak (†) és Dr. Tolnai Józsefnek.

Értékes hozzájárulásukért köszönet PhD hallgatóimnak, Dr. Albu Gergelynek, Dr. Lele Enikőnek, Dr. Czövek Dorottyának, és Dr. Fodor Gergelynek.

Kopasz István és Vigh Lajos mérnöki munkáját külön köszönöm.

A kutatások megvalósulását hazai (OTKA, MTA, Campus Hungary) és nemzetközi (Swiss National Science Foundation, European Respiratory Society) anyagi források biztosították.

Végül hálás köszönettel tartozom szüleimnek szeretetükért, feleségemnek Edinának a nyugodt, alkotó, szeretetteljes családi háttér biztosításáért, és lányaimnak Franciskának és Borinak szeretetükért és türelmükért.